Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1705

BUENOS AIRES, 12 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021249-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto KLARICID FORTE / CLARITROMICINA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN ORAL 250 mg/5 ml, autorizado por el Certificado N° 45.679.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 161 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1705

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 50 a 85, desglosando de fojas 50 a 61, para la Especialidad Medicinal denominada KLARICID FORTE / CLARITROMICINA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN ORAL 250 mg/5 ml, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.679 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Expediente Nº 1-0047-0000-021249-13-1

DISPOSICIÓN Nº 1705

nc

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1705

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 50 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

KLARICID® Forte **Lista L207**

CLARITROMICINA Suspensión Oral - Gránulos para reconstituir - Expendio bajo receta archivada - Industria Argentina

COMPOSICION

KLARICID® Forte - Cada 5 ml de la suspensión oral reconstituida contienen: Claritromicina 250 mg; Carbopol 974P, 150,00 mg; Povidona, 35,00 mg; Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, 304,30 mg; Aceite de castor, 32,10 mg; Dióxido de silicio, 10,00 mg; Goma Xanthan, 3,80 mg; Esencia de frutilla, 35,70 mg; Dióxido de titanio, 35,70 mg; Sorbato de potasio, 20,00 mg; Acido cítrico, 4,24 mg; Azúcar, 2276,07 mg; Maltodextrina, 238,10 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antibiótico macrólido semi-sintético. Código ATC: J01F A09.

INDICACIONES

Niños: Klaricid Forte está indicado para el tratamiento de infecciones debidas a organismos susceptibles, en las siguientes condiciones:

- Infecciones respiratorias altas (por ejemplo, faringitis estreptocóccica)
- Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo, bronquitis, neumonía)
- Otitis media aguda
- Infecciones de piel y faneras (por ejemplo, impétigo, foliculitis, celulitis, abscesos)
- Infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas debidas a Mycobacterium avium o Mycobacterium intracellulare. Infecciones localizadas debidas a Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, o Mycobacterium kansasii.
- Tratamiento de infecciones odontológicas

Adultos:

- Faringitis/amigdalitis, debidas a S. pyogenes (la droga de elección en el tratamiento y prevención de infecciones estreptocóccicas y la profilaxis de la fiebre reumática es la penicilina administrada por vía oral o IM). La Claritromicina es generalmente efectiva en la erradicación de S. pyogenes de la nasofaringe; sin embargo, no hay datos disponibles que establezcan la eficacia de la Claritromicina en la subsiguiente prevención de la fiebre reumática).
- Sinusitis maxilar aguda, debida a H. influenzae, M. catarrhalis o S. pneumoniae.
- Exacerbación bacteriana aguda de la bronquitis crónica, debido a H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae.
- Neumonía debida a M. pneumoniae o S. pneumoniae.
- Infecciones no complicadas de piel y faneras debidas a S. aureus o S. pyogenes (los abscesos habitualmente requieren drenaje quirúrgico).
- Infecciones micobacterianas diseminadas debidas a M. avium o M. intracellulare.
- La Claritromicina en presencia de supresión ácida también está indicada para la erradicación de H. pylori provocando una disminución de la recurrencia de la úlcera duodenal (ver Información Adicional).

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Microbiología: La Claritromicina ejerce su acción antibacteriana mediante la unión a las subunidades ribosomales 50S de las bacterias susceptibles y la inhibición de la síntesis proteica. La Claritromicina ha demostrado una actividad excelente in vitro contra cepas estándar de bacterias y de aislados clínicos. Es sumamente potente contra una gran variedad de organismos aeróbicos y anaeróbicos gram-positivos y gram-negativos, así como también contra la mayoría de los microorganismos del complejo Mycobacterium avium (CMA). La concentración inhibitoria mínima (CIM) de la Claritromicina es generalmente dos veces menor que la CIM de la Eritromicina. Los datos in vitro también indican que la Claritromicina tiene excelente actividad contra Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae y Helicobacter (Campylobacter) pylori. Los datos in vitro e in vivo muestran que este antibiótico tiene actividad contra especies de micobacterias clínicamente significativas. Los datos in vitro indican que las enterobacteriáceas, especies de pseudomonas y otros bacilos gram-negativos no fermentadores de lactosa no son susceptibles a la Claritromicina.

La producción de ß-lactamasa no afecta la actividad de la Claritromicina. La mayoría de las cepas estafilocócicas resistentes a la meticilina y a la oxacilina son resistentes a la Claritromicina. El espectro antibacteriano de la Claritromicina tanto in vitro como en infecciones clínicas es el siguiente:

Aerobios Gram-positivos

- Staphylococcus aureus
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus pyogenes
- Listeria monocytogenes

Aerobios Gram-negativos

- Haemophilus influenzae
- Haemophilus parainfluenzae
- Moraxella Catarrhalis
- Neisseria gonorrhoeae
- Legionella pneumophila

Otros microorganismos

- Mycoplasma pneumoniae
- Chlamydia pneumoniae(TWAR)

Micobacterias

- Mycobacterium leprae
- Mycobacterium kansasii
- Mycobacterium chelonae
- Mycobacterium fortuitum

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1705

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 57 MESA DE ENTRADAS

- Complejo Mycobacterium Avium (CMA) que comprende:
- Mycobacterium avium
- Mycoabacterium intracellulare

Helicobacter - Helicobacter pylori: En cultivos realizados antes del tratamiento, se aisló H pylori, y se determinaron las CIMs pre tratamiento en 104 pacientes. De éstos, cuatro pacientes tenían cepas resistentes, dos pacientes tenían cepas con susceptibilidad intermedia, y 98 pacientes tenían cepas susceptibles.

Los siguientes datos in vitro están disponibles, **pero su significado clínico es desconocido**. La Claritromicina exhibe in vitro concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de 2 mcg/ml o menos contra la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos; sin embargo, la seguridad y eficacia de Claritromicina en el tratamiento de infecciones clínicas debidas a dichos organismos no ha sido establecida en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Aerobios Gram-positivos
- Streptococcus agaliactiae
- Streptocci (grupo C, F, G)
- Estreptococcus del grupo viridans

Aerobios Gram-negativos
- Bordetella Pertussis
- Pasteurella multocida

Anaerobios Gram-positivos
- Clostridium perfringens
  Peptococcus niger
  Propionibacterium acnes

Anaerobios Gram-negativos
- Bacteroides melaninogenicus

Espiroquetas
- Borrelia burgdoferi
- Treponema pallidum

Campylobacter
- Campylobacter jejuni

El principal metabolito de la Claritromicina, el 14-hidroxi-Claritromicina, es microbiológicamente activo en el hombre y otros primates. Este metabolito es igual o una a dos veces menos activo que el componente madre para la mayoría de los organismos, excepto para H. influenzae contra el cual es dos veces más activo. El componente madre y el metabolito 14-OH ejercen un efecto aditivo o sinérgico sobre H. influenzae in vitro e in vivo, según las cepas bacterianas. Sin embargo, para aislados del Complejo Mycobacterium Avium (CMA) el metabolito 14-OH fue 4 a 7 veces menos activo que la Claritromicina. El significado clínico de esta actividad contra el CMA aún no se conoce.

Pruebas de Susceptibilidad: Los métodos cuantitativos que requieren determinación de diámetros zonales brindan estimaciones más precisas de la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos. Un procedimiento recomendado utiliza discos impregnados con 15 mcg de Claritromicina para comprobar la susceptibilidad (test de difusión de Kirby-Bauer); las interpretaciones correlacionan los diámetros de la zona de inhibición con los valores de la CIM para Claritromicina. Las CIM se determinan por el método de dilución en caldo o agar. El medio recomendado para el test de susceptibilidad de Haemophilus influenzae acorde con el Comité Nacional de Estándares para Laboratorio Clínico es el Medio de Test para Haemophilus (MTH). Con estos procedimientos un informe del laboratorio de "sensible" indica que es probable que el organismo infeccioso responda a la terapéutica. Un informe de "resistente" indica que probablemente no respon- a al tratamiento. El informe de "intermedio" sugiere que el efecto terapéutico de la droga puede ser equívoco o que el organismo será susceptible si se utilizan dosis mayores (la susceptibilidad intermedia también es mencionada como susceptibilidad moderada). La medición de la CIM o CBM y las concentraciones de los agentes antimicrobianos alcanzadas pueden proporcionar una guía terapéutica útil frente a algunas infecciones.

Actividad in vitro de la Claritromicina contra micobacterias: La Claritromicina ha demostrado actividad in vitro contra el CMA en gérmenes aislados tanto de pacientes sidóticos como no sidóticos. Aunque se pueden utilizar técnicas genéticas para distinguir la especie M. avium de M. intracellulare, muchos estudios solamente informaron resultados de aislados de CMA. Varias metodologías in vitro que emplearon caldo o medios sólidos a diferentes pH, con o sin ácido oleico-albúmina-dextrosa-catalasa han sido utilizadas para determinar los valores de la CIM de Claritromicina en especies micobacterianas. En general los valores de la CIM disminuyen más de 16 veces a medida que el pH del caldo Middlebrook 7H12 aumenta de 5 a 7.4. A pH 7.4, los valores de CIM determinados con agar Moeller-Hinton fueron 4 a 8 veces mayores que aquellos observados con el medio Middlebrook 7H12. La utilización de ácido oleico-albúmina-dextrosa-catalasa en estos ensayos ha demostrado alterar aún más los valores de la CIM. Se evaluó la actividad de la Claritromicina contra 80 aislados de CMA de pacientes con SIDA y 211 aislados de CMA de pacientes no sidóticos mediante el método de microdilución con caldo Middlebrook 7H9. Los resultados mostraron un valor de CIM de ≤4 mcg/ml en 81% y 89% de los aislados de CMA de pacientes sidóticos y no sidóticos respectivamente. El 12% de los aislados no sidóticos tenían un valor de CIM ≤0,5 mcg/ml. La Claritromicina demostró ser activa contra el CMA fagocitado en cultivos de células macrófagas de ratones y seres humanos así como en el modelo de infección del ratón beige. Se evaluó la actividad de la Claritromicina contra Mycobacterium tuberculosis. En un estudio utilizando el método de dilución en agar con medio Middlebrook 7H10, 3 de 30 aislados clínicos tenían una CIM de 2,5 mcg/ml. La Claritromicina inhibió todos los aislados a más de 10 mcg/ml.

Pruebas de Susceptibilidad para el CMA: No se utilizarán técnicas de difusión y dilución para la susceptibilidad contra bacterias gram-negativas y gram-positivas para determinar los valores de la CIM de Claritromicina contra micobacterias. Los métodos de susceptibilidad in vitro y los productos de diagnóstico habitualmente disponibles para determinar los valores de la CIM contra el CMA no han sido validados. Los valores de CIM de Claritromicina variarán según el método de susceptibilidad empleado, composición y pH del medio y la utilización de suplementos nutricionales. Los break-points para determinar si los aislados clínicos de M. avium o M. intracellulare son susceptibles o resistentes a la Claritromicina no han sido establecidos.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1705

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 52 MESA DE ENTRADAS

Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción: Los primeros datos farmacocinéticos se obtuvieron con Claritromicina en comprimidos. Estos datos indicaron que la Claritromicina fue rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal y que la biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 50 mg de Claritromicina fue de aproximadamente 50%. El comienzo de la absorción del fármaco y la formación del metabolito bactericida (14-OH-Claritromicina) se vieron levemente demorados por los alimentos, pero el grado de biodisponibilidad no se vio afectado cuando la Claritromicina no se administró en ayunas. Por lo tanto, Klaricid puede ser administrado independientemente del horario de las comidas.

Distribución, Biotransformación y Eliminación: In vitro: Los estudios in vitro demostraron que la unión de la Claritromicina a las proteínas del plasma humano promedió alrededor de un 70% a concentraciones clínicamente significativas de 0.45 a 4.5 mcg/ml.

Sujetos normales: Se estudió la biodisponibilidad y la farmacocinética de Klaricid Suspensión en adultos y en pacientes pediátricos. Un estudio de dosis única en adultos demostró que la biodisponibilidad total de la formulación pediátrica fue similar o levemente superior a la de los comprimidos (la dosificación con ambas presentaciones fue de 250 mg). Al igual que con los comprimidos, la administración de la formulación pediátrica con las comidas tiende a demorar levemente el comienzo de la absorción, pero no afecta la biodisponibilidad total de la Claritromicina. La C_{max}, el AUC y el T½ comparativos de la Claritromicina para la formulación pediátrica (administrada sin ayuno previo) fue de 0.95 mcg/ml, 6.5 mcg•h/ml y 3.7 horas, respectivamente, mientras que para los comprimidos de 250 mg (en ayunas) fue de 1.10 mcg/ml, 6.3 mcg h/ml y 3.3 horas, respectivamente. En un estudio de dosis múltiples en el que se administró 250 mg de Klaricid Suspensión cada 12 horas a adultos, los niveles de concentración plasmática a estado constante se alcanzaron con la quinta dosis. Los parámetros farmacocinéticos después de la quinta dosis de Klaricid Pediátrico fueron: C_{max} 1.98 mcg/ml, AUC 11.5 mcg h/ml, T_{max} 2.8 horas y T½ 3.2 horas para la Claritromicina y 0.67, 5.33, 2.9 y 4.9, respectivamente, para el metabolito 14-OH-Claritromicina. En sujetos sanos en ayunas, la concentración sérica máxima se alcanzó dentro de las 2 horas posteriores a la administración de la dosis oral. Con dosis de 250 mg en comprimidos cada 12 horas, la concentración sérica máxima de Claritromicina a estado constante se alcanzó en 2 ó 3 días y fue de aproximadamente 1 mcg/ml. La vida media de eliminación fue de 3 a 4 horas. Con dosis de 500 mg cada 12 horas, la C_{max} de estado constante fue de 2 a 3 mcg/ml pero la vida media de eliminación aumentó a 5-7 horas. Con dosis de 250 mg en comprimidos cada 12 horas, el metabolito principal 14-OH-Claritromicina, alcanza una concentración máxima de estado constante de alrededor de 0.6 mcg/ml y tiene una vida media de eliminación de 5 a 6 horas. Con dosis de 500 mg cada 12 horas, la C_{max} de estado constante del 14-OH-Claritromicina es de aproximadamente 1 mcg/ml y su vida media de eliminación es de alrededor de 7 horas. Con ambas dosis, la concentración de estado constante de este metabolito generalmente se alcanza al cabo de 2 a 3 días. Aproximadamente el 20% de la dosis oral de 250 mg administrada cada 12 horas se excreta en la orina como Claritromicina inalterada. Después de la administración de dosis de 500 mg cada 12 horas, la excreción urinaria de la droga madre sin modificar es de aproximadamente el 30%. Después de la administración de una dosis oral de 250 mg (125 mg/5 ml) de suspensión cada 12 horas, la excreción de la Claritromicina es de aproximadamente el 40%. Sin embargo, el clearance renal de la Claritromicina es relativamente independiente del tamaño de la dosis, aproximándose al índice normal de filtración glomerular. El principal metabolito hallado en orina es el 14-OH-Claritromicina, que representa entre un 10% y 15% adicional de las dosis de 250 mg ó 500 mg administradas cada 12 horas.

Pacientes: la Claritromicina y su metabolito 14-OH se distribuyen rápidamente en los tejidos y fluidos corporales. Debido a las altas concentraciones intracelulares, las concentraciones tisulares son habitualmente varias veces más altas que las séricas. La siguiente tabla presenta ejemplos de las concentraciones tisulares y séricas:

CONCENTRACION (Después de 250 mg cada 12 horas)		
Tipo de tejido	Tejido (mcg/g)	Suero (mcg/ml)
Amígdalas	1.6	0.8
Pulmón	8.8	1.7

En niños que requieren antibiótico terapia oral, la Claritromicina ha demostrado una buena biodisponibilidad y su perfil farmacocinético concuerda con los resultados obtenidos en adultos a los que se les administró la misma formulación en suspensión. Los resultados indicaron que la droga se absorbe rápida y extensamente en los niños y, salvo por una leve demora en el comienzo de la absorción, los alimentos parecen no tener ningún efecto significativo sobre la biodisponibilidad o la farmacocinética de la misma. Los parámetros farmacocinéticos de estado constante obtenidos después de la 9ª dosis administrada al quinto día de tratamiento fueron los siguientes para la droga madre: C_{max} 4.60 mcg/ml, AUC 15.7 mcg/h/ml y T_{max} 2.8 horas; los correspondientes valores para el metabolito 14-OH fueron: 1,64 mcg/ml, 6,69 mcg h/ml y 2.7 horas, respectivamente. La vida media de eliminación fue estimada en aproximadamente 2.2 horas para la droga madre y 4.3 horas para el metabolito. En otro estudio se obtuvo información respecto de la penetración de la Claritromicina en el fluido del oído medio en niños con otitis media. Aproximadamente 2.5 horas después de recibir la quinta dosis (7,5 mg/kg dos veces por día), la concentración media de la Claritromicina en el fluido del oído medio fue de 2,53 mcg/g y la del metabolito 14-OH-Claritromicina de 1,27 mcg/g. Estas concentraciones fueron generalmente dos veces más altas que las correspondientes concentraciones en suero. No existen datos sobre la penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Compromiso hepático: No se observaron diferencias en las concentraciones de estado constante de la Claritromicina entre pacientes con disfunción hepática y sujetos normales; sin embargo, las concentraciones del 14-OH-Claritromicina fueron más bajas en los pacientes con compromiso hepático. Esta menor formación de 14-OH-Claritromicina fue parcialmente compensada por un incremento en el clearance renal de Claritromicina en los pacientes con disfunción hepática, en comparación con los sujetos sanos.

Compromiso renal: La farmacocinética de la Claritromicina también se vio alterada en sujetos con disfunción renal que recibieron dosis orales múltiples de 500 mg. Los niveles plasmáticos, vida media, C_{max} y C_{min} de la Claritromicina y su metabolito 14-hidroxilado fueron más altos y el área bajo la curva fue mayor en los sujetos con compromiso renal que en los sujetos normales. Las diferencias en estos parámetros se correlacionaron con el grado de deterioro renal; a mayor compromiso renal, más significativa la diferencia (ver Posología - Forma de Administración).

Ancianos: En un estudio comparativo entre adultos jóvenes sanos y ancianos sanos a los que se les administró dosis orales múltiples de 500 mg de Claritromicina, los niveles plasmáticos circulantes fueron mayores y la eliminación más lenta en el grupo de ancianos que en el grupo más joven. Sin embargo, no hubo diferencia entre los dos grupos cuando el clearance renal fue correlacionado con el de creatinina. De estos resultados se desprende que cualquier efecto sobre el comportamiento de la Claritromicina está relacionado con la función renal y no con la edad en sí.

Pacientes con infecciones micobacterianas: Las concentraciones de estado constante de Claritromicina y 14-OH-Claritromicina observa-

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1705

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 53 MESA DE ENTRADAS

das después de la administración de dosis usuales a pacientes con infección por HIV (comprimidos en adultos; suspensión en niños) fueron similares a aquellas observadas en sujetos normales. Sin embargo, a las dosis más altas requeridas para tratar infecciones micobacterianas, las concentraciones de Claritromicina pueden ser mucho más elevadas que aquellas observadas a las dosis usuales. En niños infectados con HIV que recibieron 15 a 30 mg/kg/día de Claritromicina en dos dosis divididas, los valores de C_{max} de estado constante oscilaron entre 8 y 20 mcg/ml. Sin embargo, se han observado valores de C_{max} de hasta 23 mcg/ml en niños infectados con HIV que recibían 30 mg/kg/día de Klaricid Suspensión en dos dosis divididas. Las vidas medias de eliminación fueron más prolongadas con estas dosis más altas que con las dosis usuales en sujetos normales. Las concentraciones plasmáticas más elevadas y las vidas medias de eliminación más largas observadas con estas dosis fueron compatibles con la conocida no-linealidad farmacocinética de la Claritromicina.

TOXICOLOGIA

Mutagenicidad: Se realizaron estudios para evaluar el potencial mutagénico de la Claritromicina mediante pruebas inactivadas y activadas de microsomas de hígado de rata (Test de Ames). Los resultados de estos estudios no brindaron evidencia de potencial mutagénico a concentraciones de 25 mcg de Claritromicina/placa de Petri o menores. A una concentración de 50 mcg, la droga fue tóxica para todas las especies analizadas.

Experiencia clínica en pacientes con infecciones no micobacterianas: En estudios clínicos, la Claritromicina a dosis de 7,5 mg/kg cada 12 horas demostró ser segura y efectiva en el tratamiento de pacientes pediátricos con infecciones que requerían antibiótico terapia por vía oral. Fue evaluada en más de 1200 niños, entre 6 meses y 12 años de edad, con otitis media, faringitis, infecciones de piel e infecciones respiratorias bajas. En estos estudios, la Claritromicina a una dosis de 7,5 mg/kg dos veces por día demostró una eficacia clínica y bacteriológica similar a la de los agentes de referencia penicilina V, Amoxicilina, Amoxicilina/clavulanato, Etilsuccinato de Eritromicina, Cefaclor y Cefadroxilo.

:xperiencia clínica en pacientes con infecciones micobacterianas: Un estudio preliminar en pacientes pediátricos (algunos, HIV-seropositivos) con infecciones micobacterianas demostró que la Claritromicina fue segura y efectiva cuando se la administró sola y en combinación con Zidovudina y Dideoxiinosina. Klaricid Suspensión se administró a dosis de 7.5, 15 ó 30 mg/kg/día en dos dosis divididas. Se observaron efectos estadísticamente significativos en los parámetros farmacocinéticos cuando la Claritromicina se administró con antirretrovirales; sin embargo, éstos fueron cambios menores que no revistieron significación clínica. La Claritromicina fue bien tolerada a dosis de hasta 30 mg/kg/día. La Claritromicina resultó efectiva en el tratamiento de infecciones diseminadas por el complejo M. avium en pacientes pediátricos con SIDA, y en algunos pacientes demostró eficacia continuada después de más de 1 año de tratamiento.

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

Pacientes pediátricos menores de 12 años: Se han realizado estudios clínicos con Claritromicina suspensión pediátrica en niños de 6 meses a 12 años. Por lo tanto, los niños menores de 12 años deben emplear Claritromicina suspensión pediátrica (gránulos para suspensión oral).

La dosificación diaria recomendada en niños es de 7.5 mg/kg cada 12 horas, hasta una dosis máxima de 500 mg dos veces al día, para infecciones no micobacterianas. La duración usual del tratamiento es de 5 a 10 días dependiendo del germen involucrado y la severidad del cuadro. La suspensión preparada puede ser tomada independiente de las comidas, y puede ser ingerida con leche.

La siguiente tabla representa una guía sugerida para determinar la dosificación:

Guía para la dosificación para pacientes pediátricos - Basado en el peso corporal	
Peso*	7.5 mg/kg 2 veces al día. Dosificación en ml.
Kg	250 mg/5 ml
8-11	1.25 ml
12-19	2.5 ml
20-29	3.75 ml
30-40	5 ml
* Niños de menos de 8 kg de peso, deberán ser dosificados sobre la base del peso en kg (aproximadamente 7.5 mg/kg dos veces al día)	

Dosificación en pacientes con compromiso renal: En niños con un clearance de creatinina menor de 30 ml/min, la dosificación de Claritromicina será reducida a la mitad, por ejemplo, hasta 250 mg una vez al día, ó 250 mg 2 veces al día en infecciones más severas. La dosificación no será continuada más allá de los 14 días.

Dosificación en pacientes con infecciones micobacterianas: En niños con infecciones micobacterianas diseminadas o localizadas (M. Avium, M intracellulare. M. Chelonae, M. Fortuitum, M. Kansasii) la dosis recomendada es de 7.5 a 15 mg/kg de Claritromicina 2 veces al día. La Claritromicina se debe utilizar en combinación con otras drogas antimicobacterianas que hayan demostrado actividad in vitro contra CMA, incluyendo Etambutol, Clofazimina y Rifampicina. El tratamiento con Claritromicina se prolongará mientras sea demostrado un beneficio clínico. El agregado de otros agentes antimicobacterianos puede ser beneficioso.

GUIA DE DOSIFICACION PARA PACIENTES PEDIATRICOS con infecciones micobacterianas - Basada en el peso corporal	
Peso*	Dosificación en ml administrado dos veces al día (Claritromicina 250 mg/5 ml)
Kg	15 mg/kg dos veces al día
8-11	2.5 ml
12-19	5 ml
20-29	7.5 ml
30-40	10 ml
* Los niños de menos de 8 kg de peso, deberán ser dosificados sobre una base por kg(7.5 a 15 mg/kg/día)	

Preparación de la Suspensión: Reconstituya la suspensión de acuerdo a las siguientes instrucciones:

1.- Agregue agua hasta la flecha indicada en la etiqueta y luego agregue los gránulos y agite hasta que todas las partículas se encuentren suspendidas. Evite mezclar en forma enérgica y/o prolongada. Mezcle antes de cada uso para asegurar la resuspensión de las partículas.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

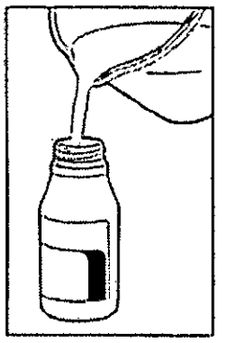
Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

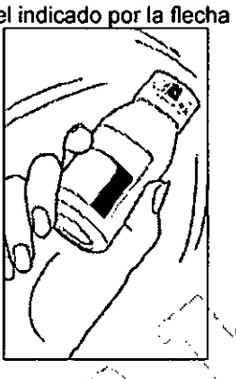
Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1705

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 54 TES. DE ENTRADAS



2.- Vuelva a agregar agua hasta llegar nuevamente al nivel indicado por la flecha y agite hasta obtener una suspensión homogénea.



Forma de Administración

Puede optar por dos formas de administración: "A" o "B".

A) Administración con cucharita doble dosificadora:

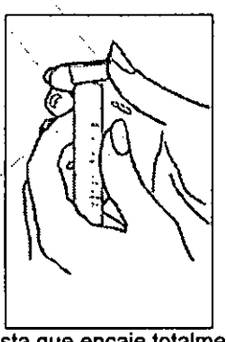
A.1- Luego de haber preparado la suspensión según las instrucciones detalladas más arriba, administre la misma con la cucharita doble dosificadora. La cuchara plástica doble está graduada para administrar 2,5 o 5 ml.

A.2 Lave la cucharita con agua hervida fría, para utilizarla en la próxima administración.

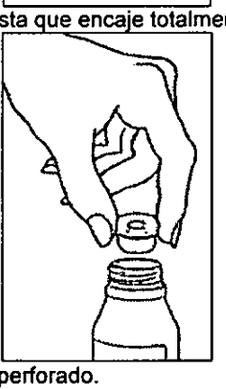
A.3 Conserve la suspensión reconstituida a temperatura ambiente (15 a 30ºC) y empléela dentro de los 14 días. NO REFRIGERAR. Agite bien antes de cada uso.

B) Administración con jeringa dosificadora

B.1.- Retire el tapón perforado del extremo de la jeringa.



B.2.- Acople el mismo en la boca del frasco y presione hasta que encaje totalmente.



B.3.- Introduzca el dosificador oral en el orificio del tapón perforado.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

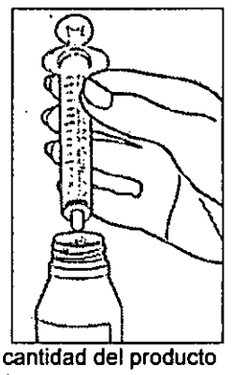
Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

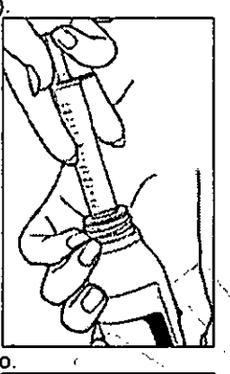
Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1705

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 55 MESA DE ENTRADAS

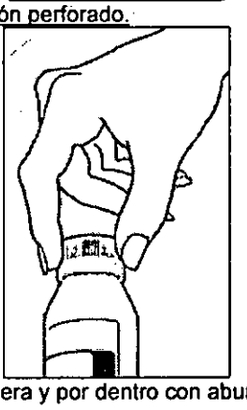


B.4.- Invirtiendo el frasco, retire con el dosificador oral la cantidad del producto hasta alcanzar la marca del dosificador que coincida con el peso del niño (o según le haya indicado su médico).



B.5.- Vacíe el contenido del dosificador en la boca del niño.

B.6.- Cierre el frasco con la tapa original sin retirar el tapón perforado.



B.7.- Separe los componentes de la jeringa, y lave por fuera y por dentro con abundante agua.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

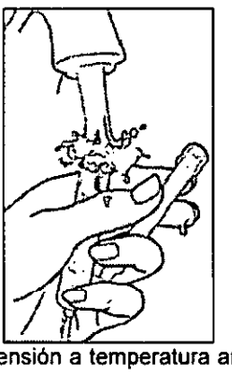
Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1705

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 56 MESA DE ENTRADAS



Conservación: Luego de reconstituída conservar la suspensión a temperatura ambiente (15° a 30°C) y empléela dentro de los 14 días. NO REFRIGERAR.

CONTRAINDICACIONES

Klaricid Suspensión está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a los antibióticos macrólidos o a cualquiera de sus excipientes.

Astemizol, Cisapride, Terfenadina y Pimozina: También está contraindicado en pacientes que reciben terapéutica concomitante con Astemizol, Cisapride, Pimozida, Terfenadina debido a que puede producir prolongación del intervalo QT y arritmias cardiacas incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver Interacciones Medicamentosas).

La administración concomitante de Claritromicina y alcaloides ergotamínicos (por ejemplo Ergotamina o Dihidroergotamina) está contraindicada ya que puede producir ergotismo (ver Interacciones Medicamentosas).

La claritromicina no debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) que son ampliamente metabolizados por CYP3A4 (lovastatina o simvastatina), debido al mayor riesgo de miopatía y rabdomiólisis (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La administración concomitante de Claritromicina y Midazolam vía oral está contraindicada (ver Interacciones Medicamentosas)

La Claritromicina no debe administrarse a pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o arritmia ventricular, incluyendo torsades de pointes (ver Advertencias y Precauciones e Interacciones Medicamentosas).

La Claritromicina no debe administrarse en pacientes con hipokalemia (debido al riesgo de prolongación del intervalo QT).

La Claritromicina no debe administrarse en pacientes que padecen falla hepática severa combinada con falla renal.

La Claritromicina (y otros potentes inhibidores del CYP3A4) no deben ser utilizadas concomitantemente con la Colchicina.

La administración concomitante de Ticagrelor o Ranolazina está contraindicada.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

En caso de considerar la administración de Klaricid Suspensión a pacientes postpuberales, el médico deberá evaluar cuidadosamente los beneficios y los riesgos cuando exista sospecha o confirmación de embarazo.

La utilización a largo plazo puede, como sucede con otros antibióticos, provocar la colonización por un número aumentado de bacterias y hongos no susceptibles. Si ocurriera una superinfección, deberá instituirse la terapéutica apropiada. El empleo de cualquier tratamiento antibiótico para tratar la infección por H. pylori, tal como la Claritromicina, puede seleccionar organismos resistentes a los antibióticos.

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.

Se ha informado disfunción hepática, elevación de enzimas hepáticas y hepatitis hepatocelular y/o colestásica, con o sin ictericia, con la Claritromicina. Esta disfunción hepática puede ser severa y generalmente es reversible. En algunos casos, se ha comunicado insuficiencia hepática con desenlace fatal y por lo general se ha asociado con enfermedades subyacentes serias y/o medicaciones concomitantes. Suspender la Claritromicina inmediatamente si se presentan signos y síntomas de hepatitis, tales como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o abdomen doloroso.

La colitis seudomembranosa ha sido relacionada con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo macrólidos, y puede variar en severidad de leve hasta comprometer la vida. La diarrea asociada al Clostridium Difficile (DACD) ha sido reportada con la utilización de casi todos los antibióticos, incluyendo a la Claritromicina, y puede variar en su severidad desde una diarrea leve hasta una colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo cual puede llevar al sobrecrecimiento de C. Difficile. La DACD debe ser considerada en todos aquellos pacientes que presenten diarrea luego de la utilización de antibióticos. Es necesario contar con una detallada historia clínica, dado que la DACD ha sido informada después de transcurridos dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

La Claritromicina se excreta principalmente a través del hígado y el riñón. Por lo tanto, deberá tenerse precaución cuando se administre el antibiótico a pacientes con función hepática deteriorada. También deberá tenerse precaución al administrarlo a pacientes con disfunción renal moderada a severa.

Colchicina: Hubo informes Post-Marketing de toxicidad con el uso concomitante de Claritromicina y Colchicina, especialmente en ancianos, algunos de los cuales ocurrieron en pacientes con insuficiencia renal aguda. Hubo casos fatales en algunos de estos pacientes. (Ver Interacciones Medicamentosas, Colchicina).

La administración concomitante de Colchicina y Claritromicina está contraindicada (Ver Interacciones Medicamentosas: Colchicina).

Se deberá prestar atención a la posibilidad de resistencia cruzada entre la Claritromicina y otras drogas macrólidas, así como con Lincomicina y Clindamicina.

Se recomienda precaución al administrar en forma concomitante Claritromicina y triazolobenzodiazepinas, tales como Triazolam y Midazolam intravenoso (ver Interacciones Medicamentosas).

Se recomienda precaución en relación a la administración concomitante de Claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos. El monitoreo de la función vestibular y auditiva deberá llevarse a cabo durante y después del tratamiento.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1705

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 57 MESA DE ENTRADAS

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, Claritromicina debe ser usado con cuidado en pacientes con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca severa, hipomagnesemia, bradicardia (<50 latidos por minuto), ó cuando sea coadministrada con otros productos medicinales asociados a la prolongación del intervalo QT. (Ver Interacciones Medicamentosas). La Claritromicina no debe ser usada en pacientes con prolongación del intervalo QT de origen congénito o adquirido ó historia de arritmia ventricular (Ver Contraindicaciones).

Neumonía: En vista de la resistencia emergente del Streptococcus pneumoniae a los macrólidos, es importante realizar la prueba de sensibilidad cuando se indique Claritromicina para la neumonía adquirida en la comunidad. En neumonía intrahospitalaria, la Claritromicina debe utilizarse en combinación con otros antibióticos adecuados.

Infecciones leves a moderadas de piel y tejidos blandos: Estas infecciones son comúnmente causadas por Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes, los cuales pueden ser resistentes a los macrólidos. Por lo tanto, es importante realizar la prueba de sensibilidad. En los casos en que no se puedan emplear betalactámicos (por ejemplo, alergia), otros antibióticos, tales como la Clindamicina, pueden ser el medicamento de primera elección. En la actualidad, se considera que los macrólidos sólo desempeñan un papel en algunas infecciones de piel y tejidos blandos, como las causadas por Corynebacterium minutissimum, acné vulgar y erisipela, y en situaciones donde no se puede administrar el tratamiento con penicilina.

En caso de reacciones de hipersensibilidad aguda severa, como anafilaxia, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento con Claritromicina e iniciar el tratamiento adecuado con urgencia.

La Claritromicina debe emplearse con precaución cuando se administre concomitantemente con inductores de la enzima del citocromo CYP3A4 (ver Interacciones Medicamentosas).

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas):

El empleo concomitante de Claritromicina con Lovastatina o Simvastatina está contraindicado (Ver contraindicaciones). Se debe tener precaución cuando se prescriba Claritromicina con otras estatinas. Se han reportado casos de Rabdomiolisis en pacientes tratados con Claritromicina y Estatinas. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de miopatía. En situaciones en que el uso concomitante de Claritromicina con estatinas no puede evitarse, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no depende del metabolismo de CYP3A, por ejemplo fluvastatina (Ver Interacciones Medicamentosas).

Hipoglucemiantes orales/Insulina: La administración concomitante de Claritromicina e hipoglucemiantes orales ***(tales como sulfonilureas)*** y/o insulina puede producir una hipoglucemia significativa. Se recomienda un cuidadoso control de la glucosa.

Anticoagulantes orales: Cuando se coadministra Claritromicina con Warfarina, existe riesgo de hemorragias serias y elevaciones significativas de RIN y tiempo de protrombina. Se recomiendan controles frecuentes de RIN y tiempo de protrombina en pacientes tratados con Claritromicina y anticoagulantes orales en forma concomitante.

Embarazo-Efectos Teratogénicos-CATEGORÍA C: No se ha establecido la seguridad de la administración de Claritromicina durante el embarazo. Por lo tanto, no se aconseja su administración durante el embarazo sin evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Lactancia: La Claritromicina ha sido hallada en la leche materna; por lo tanto, se deberá administrar con precaución durante este período.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad de la Claritromicina no han sido establecidas en niños de menos de 6 meses de edad. La seguridad de la Claritromicina no ha sido estudiada en pacientes con CMA, de menos de 20 meses de edad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias: No existen datos sobre el efecto de la Claritromicina sobre la capacidad para conducir automóviles o utilizar máquinas. Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de mareos, vértigo, confusión y desorientación, que pueden presentarse con la medicación, antes de que los pacientes conduzcan automóviles o utilicen máquinas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se han informado niveles elevados de Cisaprida en pacientes que reciben Claritromicina y Cisaprida en forma concomitante. Esto puede rovocar arritmias cardíacas y prolongación del intervalo QT incluyendo taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes. Se han observado efectos similares en pacientes que reciben Claritromicina y Pimozida concomitantemente (ver Contraindicaciones).

Se ha informado que los macrólidos alteran el metabolismo de la Terfenadina provocando niveles elevados de esta última, lo cual ha estado asociado ocasionalmente con arritmias cardíacas tales como prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes (ver Contraindicaciones). En un estudio en 14 voluntarios sanos, la administración concomitante de Claritromicina y Terfenadina provocó un incremento de 2 a 3 veces en los niveles séricos de los metabolitos ácidos de la Terfenadina y prolongación del intervalo QT los cuales no desencadenaron ningún efecto clínico detectable. Con la administración concomitante de Astemizol y otros macrólidos se observaron efectos similares.

Alcaloides Ergotamínicos: Informes Post-Marketing indican que la coadministración de Claritromicina con Ergotamina o Dihidroergotamina han estado asociados con toxicidad ergotamínica aguda, caracterizada por vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos incluyendo el sistema nervioso central. La administración concomitante de Claritromicina y Alcaloides Ergotamínicos está contraindicada. (Ver Contraindicaciones)

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas):

El empleo concomitante de Claritromicina con Lovastatina o Simvastatina está contraindicado (Ver contraindicaciones) ya que estas estatinas son ampliamente metabolizadas por el CYP3A4 y el tratamiento concomitante con Claritromicina aumenta su concentración en plasma, lo que incrementa el riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis. Se han reportado casos de Rabdomiólisis en pacientes tratados con Claritromicina y Estatinas. Si el tratamiento con Claritromicina no puede evitarse, la terapia con Lovastatina o Simvastatina debe suspenderse durante el curso del tratamiento.

Se debe tener precaución cuando se prescriba Claritromicina con estatinas. En situaciones en que el uso concomitante de Claritromicina con estatinas no puede evitarse, se recomienda la administración de la dosis más baja registrada de la estatina. Puede considerarse el uso de una estatina que no depende del metabolismo de CYP3A (por ejemplo fluvastatina). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de miopatía.

Efectos de otros productos medicinales sobre la Claritromicina

Los medicamentos que son inductores de CYP3A (por ejemplo, rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan)

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1705

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 58 MESA DE ENTRADAS

puedan modificar el metabolismo de la Claritromicina. Esto podría causar niveles sub-terapéuticos de Claritromicina y reducir la eficacia. Además, podría ser necesario controlar los niveles plasmáticos del inductor del CYP3A, que podría aumentar debido a la inhibición de CYP3A por la Claritromicina (véase también la información de producto pertinente del inhibidor de CYP3A4 administrado). La administración concomitante de rifabutina y Claritromicina aumentó los niveles séricos de la rifabutina y disminuyó los niveles séricos de la Claritromicina junto con un mayor riesgo de uveítis.
Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina: Los inductores importantes del sistema metabólico de la citocromo P450, tales como Efavirenz, Nevirapina, Rifampicina, Rifabutina y Rifapentina pueden acelerar el metabolismo de la Claritromicina y de esa manera disminuir los niveles plasmáticos de esta última a la vez que aumentan aquellos de 14-HO-Claritromicina, un metabolito que también es microbiológicamente activo. Debido a que las actividades microbiológicas de la Claritromicina y de la 14-HO-Claritromicina son diferentes para bacterias diferentes, el efecto terapéutico deseado puede verse disminuido durante la administración concomitante de Claritromicina e inductores enzimáticos.
Etravirina: La Etravirina redujo la exposición de la Claritromicina; sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-OH-Claritromicina, aumentaron. Debido a que el 14-OH-Claritromicina tiene actividad reducida contra el complejo Mycobacterium avium complex (CMA), la actividad global contra este germen puede alterarse y, por lo tanto, deberán considerarse otras alternativas a la Claritromicina para el tratamiento de las infecciones por el CMA.
Fluconazol: La administración de 200 mg diarios de Fluconazol y de 500 mg de Claritromicina dos veces al día a 21 voluntarios sanos produjeron aumentos de la concentración mínima de Claritromicina en estado de equilibrio (C_{min}) y del área bajo la curva (AUC) del 33% y 18% respectivamente. Las concentraciones en estado de equilibrio del metabolito activo 14-HO-Claritromicina no estuvieron afectadas significativamente por la administración concomitante de Fluconazol. No es necesario un ajuste de la dosis de Claritromicina.
Ritonavir: Un estudio farmacocinético demostró que la administración concomitante de 200 mg cada 8 horas de Ritonavir y 500 mg cada 2 horas de Claritromicina provocaron una marcada inhibición del metabolismo de la Claritromicina. La C_{max} de la Claritromicina aumentó en un 31%, la C_{min} aumentó un 182% y el AUC aumentó un 77% con la administración concomitante de Ritonavir. Se observó esencialmente una inhibición completa de la formación de 14-[R]-hidroxi-Claritromicina. Debido a la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina no fue necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Sin embargo, para pacientes con compromiso renal, los siguientes ajustes de la dosis deben ser considerados: para pacientes con un clearance de creatinina de 30-60 ml/min, la dosis de Claritromicina se reducirá en un 50%; para pacientes con clearance de creatinina menor de 30 ml/min, la dosis se reducirá en un 75%. No deben coadministrarse dosis mayores de 1 g/día de Claritromicina con Ritonavir. Deberán considerarse ajustes similares de la dosis en pacientes con función renal reducida cuando se administre ritonavir como un potenciador farmacocinético con otros inhibidores de la proteasa del HIV tales como atazanavir y saquinavir (ver Interacciones medicamentosas bidireccionales).
Efectos de la Claritromicina sobre otros productos medicinales
Antiarrítmicos: Informes Post-Marketing reportaron casos de Torsades de Pointes con el uso concomitante de Claritromicina y Quinidina o Disopiramida. Se deberá monitorear los niveles séricos de estos medicamentos y el electrocardiograma para descartar una prolongación QTc durante la terapia con Claritromicina.
Se han reportado casos de hipoglucemia con la administración concomitante de Claritromicina y Disopiramida. Por lo tanto los niveles de glucosa en sangre deben ser monitoreados durante la administración concomitante de Claritromicina y Disopiramida.
Hipoglucemientes Orales/Insulina: Con ciertos fármacos hipoglucemiantes como Nateglinida y Repaglinida, la inhibición de la enzima CYP3A por la Claritromicina puede estar involucrado y podría causar hipoglucemia cuando se utiliza de forma concomitante. Se recomienda un control cuidadoso de la glucosa.
Interacciones con Citocromo P450: Los datos existentes hasta ahora indican que la Claritromicina es primariamente metabolizada por las isozimas 3A (CYP3A) del Citocromo P450 hepático. Este es un mecanismo importante para determinar muchas interacciones medicamentosas. El metabolismo de otras drogas por este sistema puede ser inhibido a través de la administración concomitante de Claritromicina y puede estar asociado con aumentos del nivel sérico de estas otras drogas. Pueden considerarse ajustes de la dosificación, y cuando sea posible, deberán monitorearse las concentraciones séricas de las drogas principalmente metabolizadas por la CYP3A, en pacientes que reciban Claritromicina concomitantemente.
Se conoce o se sospecha que las siguientes drogas son metabolizadas por las mismas isozimas: Alprazolam, anticoagulantes orales (por ej., Warfarina), Astemizol, Carbamazepina, Cilostazol, Cisaprida, Ciclosporina, Disopiramida, alcaloides de Ergotamina, Lovastatina, Metilprednisolona, Midazolam, Omeprazol, Pimozida, Quinidina, Rifabutina, Sildenafil, Simvastatina, Tacrolimus, Terfenadina, Triazolam y Vinblastina, pero esta lista no es exhaustiva. Las drogas que interactúan por mecanismos similares a través de otras isozimas dentro del sistema Citocromo P450 incluyen Fenitoína, Teofilina y Valproato.
Omeprazol: Se administró Claritromicina (500 mg cada 8 horas) en combinación con Omeprazol (40 mg diarios) a sujetos adultos sanos. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de Omeprazol se vieron aumentadas (C_{max}, AUC_{0-24} y $t_{1/2}$ aumentaron 30%, 89% y 34%, respectivamente) por la administración concomitante de Claritromicina. El valor medio del pH gástrico de 24 horas fue 5.2 cuando se administró Omeprazol solo y 5.7 cuando el Omeprazol se coadministró con Claritromicina.
Sildenafil, Tadalafil y Vardenafil: Cada uno de estos inhibidores de la fosfodiesterasa es metabolizado al menos en parte por la CYP3A y ésta puede ser inhibida por la Claritromicina administrada concomitantemente. La coadministración de Claritromicina con Sildenafil, Tadalafil o Vardenafil puede provocar probablemente un aumento de la exposición al inhibidor de la fosfodiesterasa. Se deberá considerar una reducción de la dosis de Sildenafil, Tadalafil y Vardenafil cuando estas drogas se administren concomitantemente con Claritromicina.
Teofilina, Carbamazepina: Los resultados de los estudios clínicos indican que hubo un incremento modesto, pero estadísticamente significativo ($p \leq 0.05$) en los niveles circulantes de Teofilina o Carbamazepina cuando estas drogas se administran concomitantemente con Claritromicina. Por lo tanto, se recomienda monitorear las concentraciones séricas de Teofilina o Carbamazepina.
Tolterodina: La ruta primaria del metabolismo de la Tolterodina es a través de la isoforma 2D6 del citocromo P450 (CYP2D6). Sin embargo, en un subgrupo de la población carente de CYP2D6, la vía metabólica identificada es a través de CYP3A. En esta población, la inhibición de CYP3A provoca concentraciones séricas significativamente elevadas de Tolterodina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de Tolterodina en la presencia de inhibidores de la CYP3A, tales como la Claritromicina, en la población de metabolizadores pobres en CYP2D6.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1705

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 59 DESPACHO DE ENTRADAS

[illegible] azepinas (por ejemplo, Alprazolam, Midazolam, Triazolam): Cuando se coadministró Midazolam con 500 mg de Claritromicina dos veces al día, el AUC del Midazolam aumentó 2.7 veces después de la administración de Midazolam intravenoso, y 7 veces después de la administración por vía oral. Se debe evitar la administración concomitante de Midazolam oral y de Claritromicina. Si se administra Midazolam intravenoso concomitantemente con Claritromicina, el paciente deberá ser estrechamente monitoreado para permitir el ajuste de la dosis. La misma precaución aplica para otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la CYP3A, incluyendo Triazolam y Alprazolam. Para las benzodiazepinas que no dependen de la CYP3A para su eliminación (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam) es improbable una interacción con Claritromicina clínicamente importante. Hubo informes post comercialización de interacciones medicamentosas y de efectos sobre el SNC (por ejemplo, somnolencia y confusión) con el uso concomitante de Claritromicina y Triazolam. Se sugiere monitorear a los pacientes para descartar un incremento de los efectos farmacológicos sobre el SNC.

Otras interacciones medicamentosas

Aminoglucósidos

Se recomienda precaución en relación a la administración concomitante de Claritromicina con otros fármacos ototóxicos, especialmente con los aminoglucósidos (Ver Advertencias y Precauciones).

Colchicina: La Colchicina es un sustrato tanto para la CYP3A como para el transportador de eflujo P-glucoproteína. Se sabe que la Claritromicina y otros macrólidos inhiben la CYP3A y la Pgp. Cuando se administre Claritromicina junto con Colchicina, la inhibición de la Pgp y/o CYP3A por la Claritromicina puede aumentar la concentración de Colchicina. Los pacientes deberán ser controlados para descartar síntomas de toxicidad a la Colchicina. La dosis de Colchicina debe ser reducida cuando se la coadministra con Claritromicina en pacientes con función renal y hepática normal. El uso concomitante de Claritromicina y Colchicina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal (Ver Advertencias y Precauciones - y Contraindicaciones).

Digoxina: Se piensa que la Digoxina es un sustrato para el transportador de eflujo, P-glucoproteína Pgp). Se sabe que la Claritromicina inhibe el Pgp. Cuando la Digoxina y la Claritromicina se administran juntas, la inhibición del Pgp por la Claritromicina puede llevar a una exposición aumentada a la Digoxina. Se ha informado de concentraciones elevadas de Digoxina en pacientes que reciben Claritromicina en comprimidos y Digoxina concomitantemente. Se considerará el monitoreo de los niveles séricos de Digoxina. Algunos pacientes presentaron signos clínicos compatibles con toxicidad por Digoxina, incluyendo arritmias potencialmente fatales.

Zidovudina: La administración oral simultánea de Claritromicina comprimidos y Zidovudina a pacientes adultos infectados con HIV puede disminuir las concentraciones de estado constante de la Zidovudina. Debido a que la Claritromicina parece interferir con la absorción de la Zidovudina oral administrada simultáneamente, esta interacción puede ser evitada espaciando las dosis de Claritromicina y de Zidovudina. Hasta la fecha, no se ha detectado esta interacción en pacientes pediátricos infectados con HIV que reciben Claritromicina en suspensión con Zidovudina o Dideoxiinosina.

Fenitoína y valproato: Se han presentado informes espontáneos o publicados de interacciones de inhibidores del CYP3A, incluida la Claritromicina con drogas no consideradas como metabolizadas por el CYP3A (por ejemplo, fenitoína y valproato). Se recomiendan determinaciones de los niveles séricos de estos medicamentos cuando se administren concomitantemente con Claritromicina. Se ha informado elevación de los niveles séricos.

Interacciones medicamentosas bidireccionales

Atazanavir: La Claritromicina y el Atazanavir son sustratos e inhibidores de la CYP3A y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La coadministración de 500 mg de Claritromicina dos veces al día con 400 mg de Atazanavir una vez al día provocó un aumento de dos veces la exposición a la Claritromicina y una disminución del 70% en la exposición al 14-HO-Claritromicina, con un aumento del 28% en el AUC de Atazanavir. Debido a la amplia ventana terapéutica de la Claritromicina no es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con función renal normal. Para pacientes con una función renal moderadamente disminuida (clearence de creatinina 30 a 60 ml/min) la dosis de Claritromicina debe disminuirse un 50%. Para pacientes con un clearence de creatinina <30 ml/min, la dosis de Claritromicina debe disminuirse un 75% utilizando la formulación de Claritromicina apropiada. Dosis de Claritromicina mayores a 1 g por día no deben coadministrarse con inhibidores de la proteasa.

Bloqueantes de los Canales de Calcio: Deberá tenerse cuidado cuando se administre concomitantemente Claritromicina y bloqueantes de los canales de calcio que son metabolizados por el CYP3A4 (por ejemplo Verapamilo, Amlodipina, Diltiazem) debido al riesgo de hipotensión. Las concentraciones de Claritromicina así como la de los bloqueantes de los canales de calcio pueden incrementarse debido a su interacción. Se han observados casos de hipotensión, bradiarritmias y acidosis láctica en pacientes que tomaron Claritromicina y Verapamilo en forma concomitante.

Itraconazol: Tanto la Claritromicina como el Itraconazol son sustratos e inhibidores de la CYP3A lo que lleva a una interacción medicamentosa bidireccional. La Claritromicina puede incrementar los niveles plasmáticos del Itraconazol, mientras que el Itraconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de la Claritromicina. Los pacientes que reciben Itraconazol y Claritromicina concomitantemente deberán ser monitoreados estrechamente para descartar signos y síntomas de un efecto farmacológico aumentado o prolongado.

Saquinavir: Tanto la Claritromicina como el Saquinavir son sustratos e inhibidores de la CYP3A y existe evidencia de una interacción medicamentosa bidireccional. La administración concomitante de Claritromicina (500 mg dos veces al día) y Saquinavir (cápsulas blandas de gelatina, 1200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos provocaron valores del AUC en estado de equilibrio y de C_{max} de Saquinavir un 177% y 187% mayores a los observados con Saquinavir solo. Los valores del AUC y C_{max} de la Claritromicina fueron aproximadamente un 40% mayores que aquellos observados con Claritromicina sola. No se requiere un ajuste de la dosis cuando ambas drogas son coadministradas durante un tiempo limitado con las dosis/formulaciones estudiadas. Las observaciones de los estudios de interacción utilizando la formulación de cápsulas blandas de gelatina pueden ser no representativas de los efectos observados utilizando las cápsulas duras de gelatina. Las observaciones de los estudios de interacciones medicamentosas realizados con Saquinavir sola pueden ser no representativas de los efectos observados con la terapia de Saquinavir/Ritonavir. Cuando se coadministra Saquinavir con Ritonavir, se deben considerar los efectos potenciales de Ritonavir sobre la Claritromicina.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes y comunes relacionadas con el tratamiento con Claritromicina, tanto para adultos como para pacientes pediátricos, son dolor abdominal, diarrea, nauseas, vómitos y alteración del gusto. Estas reacciones adversas son generalmente de intensidad leve y son consistentes con el perfil de seguridad de los antibióticos macrólidos. No hay una diferencia significativa en la incidencia de éstas reacciones adversas gastrointestinales durante los estudios clínicos entre pacientes con o sin infección micobacteriana preexistente. En la siguiente tabla se describen las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos y experiencia post-

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 60 MESA DE ENTRADAS

marketing para todas las formulaciones de Claritromicina. Las reacciones consideradas por lo menos como posiblemente relacionadas con la Claritromicina se presentan por clasificación por sistema y órgano y por frecuencia con la siguiente convención: muy comunes (≥1/10), comunes (≥1/100 a <1/10), infrecuentes (≥1/1.000 a <1/100) y se desconoce (reacciones adversas de la experiencia post-comercialización; no pueden ser estimadas de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada agrupación de frecuencia cuando se pudo evaluar la gravedad.

Reacciones adversas notificadas con la Claritromicina				
Clasificación por sistema y órgano	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1.000 a <1/100	Se desconoce* (no pueden ser estimadas de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis[1], candidiasis, gastroenteritis[2], infección[3], infección vaginal	Colitis seudomembranosa, erisipela,
Sistema hemolinfático			Leucopenia, neutropenia[4], trombocitopenia[3], eosinofilia[4]	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción anafilactoidea[1], hipersensibilidad	Reacción anafiláctica, ***Angioedema***
Trastornos metabólicos y nutricionales			Anorexia, disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Ansiedad, nerviosismo[3]	Trastorno psicótico, estado de confusión, despersonalización, depresión, desorientación, alucinaciones, sueños anormales, mania
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia, cefalea, alteración del gusto	Pérdida del conocimiento[1], discinesia[1], mareos, somnolencia[7], temblor	Convulsión, ageusia, parosmia, anosmia, parestesia
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo, audición disminuida, tinnitus	Sordera
Trastornos cardiacos			Paro cardiaco[1], fibrilación auricular[1], QT prolongado en electrocardiograma, extrasístoles[1], palpitaciones	Torsade de pointes, taquicardia ventricular
Trastornos vasculares		Vasodilatación[1]		Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Asma[1], epistaxis[2], embolia pulmonar[1]	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, dispepsia, náuseas, dolor abdominal	Esofagitis[1], enfermedad por reflujo gastroesofágico[2], gastritis, proctalgia[2], estomatitis, glositis, distensión abdominal[4], constipación, xerostomía, eructos, flatulencia	Pancreatitis aguda, decoloración de la lengua, decoloración de los dientes
Trastornos hepatobiliares		Prueba de la función hepática anormal	Colestasis[4], hepatitis[4], alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, gamma-glutamiltransferasa elevada[4]	Insuficiencia hepática, ictericia hepatocelular
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		Exantema, hiperhidrosis	Dermatitis bullosa[1], prurito, urticaria, exantema maculopapuloso[3]	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), acné
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares[3], rigidez musculoesquelética[1], mialgia[2]	Rabdomiólisis[2], miopatía
Trastornos renales y urinarios			Creatininemia aumentada[1], uremia aumentada[1]	Insuficiencia renal, nefritis intersticial
Trastornos generales y en el sitio de administración	Flebitis en el sitio de la inyección[1]	Dolor en el sitio de la inyección[1], inflamación en el sitio de la inyección[1]	Malestar[4], pirexia[3], astenia, dolor torácico[4], escalofríos[4], fatiga[4]	
Investigaciones complementarias			Relación albúmina/globulina anormal[1], fosfatasa alcalina en sangre elevada[4], lactato deshidrogenasa en sangre elevada[4]	RIN elevado, tiempo de protrombina prolongado, color anormal de la orina

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 12º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

1705

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 61 MESA DE ENTRADAS

Reacciones adversas notificadas con la Claritromicina				
Clasificación por sistema y órgano	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1.000 a <1/100	Se desconoce* (no pueden ser estimadas de los datos disponibles)

* Debido a que estas reacciones son comunicadas en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar en forma fidedigna su incidencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Se estima que la exposición del paciente es mayor a 1.000 millones de días de tratamiento del paciente con Claritromicina.
** En algunos reportes de rabdomiólisis, la Claritromicina fue administrada concomitantemente con otros fármacos que se sabe están asociados con rabdomiólisis (tales como estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol).
con estatinas, fibratos, colchicina o alopurinol.
[1] RAM notificadas sólo con la formulación en Polvo para Solución Inyectable - [2] RAM notificadas sólo con la formulación en Comprimidos de Liberación Prolongada - [3] RAM notificadas sólo con la formulación en Gránulos para Suspensión Oral - [4] RAM notificadas sólo con la formulación en Comprimidos de Liberación Inmediata

Pacientes pediátricos inmunocomprometidos: en pacientes con SIDA y otros inmunocomprometidos tratados con las más altas dosis de Claritromicina durante largos períodos de tiempo por infecciones micobacterianas, a menudo es difícil distinguir los efectos adversos posiblemente asociados con la administración de Claritromicina de los signos subyacentes de la enfermedad por HIV o enfermedades intercurrentes. Klaricid Pediátrico se ha empleado en una cantidad limitada de pacientes pediátricos sidóticos con infecciones micobacterianas. Los episodios adversos más frecuentemente informados, excluyendo aquellos relacionados con la enfermedad primaria del paciente, fueron: zumbidos, sordera, náuseas, vómitos, dolor abdominal, rash purpúrico, pancreatitis y amilasa aumentada. En estos pacientes inmunocomprometidos, se analizaron aquellos valores de laboratorio por encima de los niveles seriamente anormales (es decir, el límite superior o inferior extremo) para la prueba especificada. En base a este criterio, un paciente pediátrico con SIDA que recibió <15 mg/kg/día de Claritromicina presentó niveles elevados seriamente anormales de bilirrubina total; entre los pacientes que recibieron 15 a <25 mg/kg/día de Claritromicina, hubo un solo informe de niveles seriamente anormales de TGP, de nitrógeno ureico y de recuento plaquetario seriamente disminuido. Esto no se observó con la dosis más alta (≥25 mg/kg/día).

SOBREDOSIS

Los informes indican que la ingestión de grandes cantidades de Claritromicina puede ocasionar síntomas gastrointestinales. Un paciente con antecedentes de trastorno bipolar ingirió 8 g de Claritromicina y manifestó estado mental alterado, comportamiento paranoide, hipokalemia e hipoxemia. Las reacciones alérgicas que acompañan a la sobredosis deberán tratarse mediante la inmediata eliminación de la droga no absorbida y medidas de sostén. Como con otros macrólidos, los niveles séricos de Claritromicina no se ven apreciablemente afectados por la hemodiálisis o la diálisis peritoneal. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez –Ciudad de Buenos Aires–Teléfono:(011)4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires –Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires. – Teléfono: (011) 4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202
- Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACION

Conservar Klaricid Forte a temperatura ambiente (15-30°C). Una vez reconstituida la suspensión, mantener el frasco bien cerrado a temperatura ambiente. NO CONSERVAR EN HELADERA.

PRESENTACION

Klaricid Forte se presenta en frascos conteniendo gránulos para reconstituir (una vez reconstituido se obtiene 60 ml de solución), y dos elementos plásticos dosificadores graduados para su administración [cuchara plástica doble para 2,5 y 5 ml y jeringa graduada. Se deberá elegir uno de ellos según indicación médica o preferencias de los padres del paciente (ver Posología y Forma de Administración)].

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Klaricid Forte - Certificado N°: 45.679

Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. E. Butty 240 – Piso 12 (C1001AFB) Ciudad de Autónoma Buenos Aires; Planta Industrial: Av. Valentin Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires. - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida – Farmacéutica

Fecha de última revisión: Diciembre 2013

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica Yoshida
Farmacéutica – Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

abbott.argentina.regulatorio@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott